



ZypAdhera

*Olanzapin pulver og væske til injeksjonsvæske,
depotsuspensjon*



Agenda

- Identifisere et postinjeksjonsyndrom i din klinikk
- Håndtere risikoen for postinjeksjonsyndrom
- Vite hva som skal gjøres dersom postinjeksjonsyndrom inntreffer
- Differensiere mellom ZypAdhera og Zyprexa IM for å unngå medisineringsfeil
- Vite hvordan monitorere pasienter for metabolske forandringer
- Forstå doseringsalternativene til ZypAdhera

Om ZypAhera

Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne som er tilstrekkelig stabilisert under akuttbehandling med oral olanzapin.

- Olanzapin som langtidsvirkende injeksjon
- 2 eller 4 ukers doseringsalternativ
- Krever ikke oral tilleggsmedisinerings
- Effekt i en 8 ukers akuttstudie med symptomatiske pasienter
- Tilsvarende effekt som oral olanzapin sett over 24 uker
- Sikkerhetsprofil tilsvarende oral olanzapin med unntak av postinjeksjonsyndrom

For produktinformasjon og fullstendig sikkerhetsprofil – se preparatomtalen for ZypAdhera

Hva er postinjeksjonsyndrom?

Også kjent som “*Post Injection Delirium/Sedation Syndrome*”

- Relatert til svært høye olanzapin plasmakonsentrasjoner
- Manifestasjon konsistent med mange symptomer på oral olanzapin overdose
- De fleste pasienter med postinjeksjonsyndrom utviklet symptomer på:
 - *Sedasjon*, fra mild til alvorlig, også koma (varighet opptil 12 timer i **ett tilfelle**) og/eller
 - *Delirium*, inkludert forvirring, desorientering, agitasjon, angst og andre kognitive svekkelser
 - Andre symptomer inkludert ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggresjon, svimmelhet, svakhet, hypertensjon eller kramper
- Begynte typisk med mildere symptomer som utviklet seg i alvorlighetsgrad og/eller antall
- Manifestasjon kan ligne alkoholforgiftning

Tidspunkt for symptomer	Pasienter
<60 minutter	~80%
1 til 3 timer	~ 20%
>3 timer	<5% (ett tilfelle)

Klinisk manifestasjon ved postinjeksjonssyndrom

Symptomgrupper (N=30)	Initielt i hendelsen %	Når som helst i hendelsen %
Sedasjon (somnolens, sedasjon, bevisstløhet)	40	87
Delirium	47	97
Problemer med uttale (dysartri)	23	70
Svekket motorisk funksjon (ataksi)	23	40
Svekket kognitiv funksjon (forvirring, desorientering)	27	57
EPS, akatisi, tensjon, eller kramper i ekstremiteter	10	23
Agitasjon, aggresjon, irritabilitet, angst, rastløshet*	7	30
Generell sykdomsfølelse (svakhet, svimmelhet)	63	67
Hypertensjon	3	7
Mulig krampeanfall	0	7

EPS = ekstrapyramidale symptomer

* EPS (akatisi) kan manifestere seg som rastløshet

Postinjeksjonsyndrom i kliniske studier før markedsføring

I kliniske studier før markedsføring

- >2000 pasienter har fått ZypAdhera
- >50 000 injeksjoner er gitt
- Postinjeksjonsyndrom oppsto i 0,07% av injeksjonene (ca. 2% av pasientene)
 - I en klinikk med 60 pasienter som har fått 1 injeksjon hver 2. uke, vil 0,07% incidens innebære at klinikken vil se 1 tilfelle/år.

Medisinsk status og recovery

Hos pasienter med postinjeksjonsyndrom:

- Ingen signifikant reduksjon i blodtrykk er rapportert
- Ingen respirasjonsdepresjon rapportert
- Noen pasienter opplevde forbigående bevisstløshet (ca 20%)
- De fleste pasientene var innlagt for videre observasjon og/eller behandling (ca 80%)
- To pasienter ble intubert profylaktisk etter parenteral administrering av benzodiazepiner (Ingen respirasjonsdepresjon rapportert)
- Tilleggsmedikasjon har ikke vist seg å være en risikofaktor

Recovery hos pasienter som har hatt postinjeksjonsyndrom:

- Alle pasientene har kommet seg fullstendig uten vedvarende eller synlige permanente sekveler
- Tid til full recovery var mellom 1,5 og 72 timer
- Ca. 70% av pasientene fortsatte med ZypAdhera injeksjoner

Mulig årsakssammenheng eller mekanisme og forsiktighetsregler ved injeksjon

- **Mulig årsakssammenheng eller mekanisme ved postinjeksjonsyndrom hendelse**
 - ZypAdhera er mer oppløselig i blod enn i muskel
 - Kontakt med et betydelig blodvolum fører til hurtigere frisetting av en del av dosen. Dette kan skyldes:
 - Partiell injeksjon til vaskulatur
 - Betydelig åreskade ved IM injeksjon (rift eller punksjon)
 - Betydelig blødning på injeksjonsstedet
- **Forsiktighetsregler ved injeksjon**
 - Risiko for postinjeksjonsyndrom er tilstede ved hver injeksjon av ZypAdhera
 - God injeksjonsteknikk er viktig
 - Ment for dyp intramuskulær gluteal injeksjon
 - Ikke for intravenøs, subkutan eller deltoid injeksjon
 - Aspirér sprøyten før injeksjon for å sikre at ikke noe blod er synlig

Klinisk monitorering og påfølgende antipsykotisk behandling

Håndtering av postinjeksjonsyndrom

- Symptombehandling
- Fortsett med nøye medisinsk overvåkning og monitorering til symptomene har forsvunnet
- Dersom bruk av parenterale benzodiazepiner er essensielt for å håndtere bivirkninger etter injeksjon, anbefales nøye evaluering av klinisk status for økt sedasjon og kardiorespiratorisk depresjon

Oppfølging av postinjeksjonsyndrom

- Ved fortsatt behandling med ZypAdhera
 - Neste injeksjon kan skje som tidligere planlagt eller før hvis det er klinisk indisert på grunn av forverring av symptomer
 - Midlertidig oral tilleggsmedisinering kan vurderes
- Hvis ZypAdhera seponeres
 - Effektene av ZypAdhera vil fortsette noe tid etter seponering
 - Annen medisinering kan starte når det er klinisk indisert

Forsiktighetsregler

Ved hver ZypAdhera injeksjon -

Etter injeksjonen:

- Pasientene skal observeres av kvalifisert helsepersonell i lokaler med mulighet for medisinsk behandling i minst 3 timer
 - Pasienten bør være et sted hun/han kan sees og/eller høres
 - Det anbefales at man sjekker minst én gang i timen for tegn på postinjeksjonsyndrom

Idet pasienten forlater helseinstitusjonen:

- Bekreft at pasienten er våken, orientert og uten tegn eller symptom på postinjeksjonsyndrom
 - Hvis det er mistanke om overdose, skal man fortsette med tett oppfølging helt til undersøkelse indikerer at tegn og symptomer er gått over.
 - Observasjonstiden på 3 timer bør forlenges for pasienter som viser tegn eller symptomer på overdose av olanzapin hvis det er klinisk hensiktsmessig.
- Be pasientene være oppmerksomme på symptomer på postinjeksjonsyndrom resten av dagen, og at de må ha mulighet for assistanse dersom det blir nødvendig

Etter pasienten forlater helseinstitusjonen:

- Pasientene bør ikke kjøre bil eller betjene maskiner resten av dagen

Doserelaterte forandringer med ZypAdhera

I en 24-ukers randomisert, dobbel-blind, fastdosestudie sammenlignende 3 ZypAdhera doser hos schizofrene pasienter, ble det observert statistisk signifikante forandringer mellom dosegruppene for sikkerhetsparametrene beskrevet nedenfor.

	ZypAdhera Dose		
	150 mg/2 uke	405 mg/4 uke	300 mg/2 uke
Vekt (kg) [†]	0,67	0,89	1,70*
Prolaktin (µg/L) [†]	-5,61	-2,76	3,57* [^]
Fastende triglyserider [‡]	6,5%	9,8%	24,5%* [^]

[†]Gjennomsnittlig forandring
[‡] Forandring fra normal ved baseline til høy på hvilket som helst tidspunkt (%)

*p<0.05 versus 150 mg/2 uke OP Depot
[^]p<0.05 versus 405 mg/4 uke OP Depot

Metabolsk monitorering¹

- **Vekt**
 - Vektøkning $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig ($\geq 10\%$), og $\geq 15\%$ av baseline kroppsvekt var vanlig ($\geq 1\%$ og $< 10\%$) etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager).
 - Pasienter med økning $\geq 25\%$ av deres baseline kroppsvekt ved langtidsbehandling var svært vanlig ($\geq 10\%$)
 - **Vekt bør kontrolleres regelmessig** f.eks. ved oppstart, 4, 8 og 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert kvartal.
- **Hyperglykemi og diabetes**
 - Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er sett mindre vanlig.
 - **Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZypAdhera, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi og diabetikere eller pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus bør kontrolleres regelmessig for forverring av glukosekontroll**
 - **Egnet klinisk monitorering anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika** f.eks. blodsuktermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig.
- **Lipidendringer**
 - Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter
 - Lipidendringer bør behandles klinisk relevant
 - **Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZypAdhera, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotika** f.eks. ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert 5. år.

Retningslinjer for monitorering av pasienter behandlet med antipsykotika

Egnet monitorering av vekt, glukose og lipider:

- **Se nasjonale eller lokalt brukte retningslinjer for monitorering av pasienter behandlet med antipsykotika**

Helsedirektoratets faglige retningslinjer for egnet vegledning for metabolsk monitorering.

- **American Psychiatric Association retningslinjer for egnet veiledning i metabolsk monitorering**

ZypAdhera og Zyprexa IM –

Selv om begge har olanzapin som virkestoff og begge injiseres intramuskulært, skal de benyttes til forskjellige indikasjoner

Kategori	ZypAdhera	Zyprexa IM
Indikasjon	vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne som er tilstrekkelig stabilisert under akuttbehandling med oral olanzapin.	agitasjon og forstyrret oppførsel forbundet med schizofreni/bipolar mani
Generisk navn	olanzapin pulver og væske til injeksjonsvæske, depotsuspensjon	olanzapin pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Formulering	olanzapinpamoatsuspensjon	olanzapinoppløsning
Injeksjonsteknikk	IM, kun gluteal	IM
Doser	150 mg/2 uke, 210 mg/2uke, 405 mg/4uke, 300 mg/2uke	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg 10 mg
Farge på hetteglasskork og pakningsstyrke	rustfarget (210 mg), olivengrønn (300 mg), eller blå (405)	lilla
Rekonstituering	med spesiell oppløsningsvæske som følger med pakningen	med vann til injeksjonsvæske
Utseende av medisinen i sprøyten	gul og blakket	klar gul

Fleksibel dosering

Tilnærmede doseekvivalenter mellom ZypAdhera og oral olanzapin

Target oral olanzapindose	Anbefalt startdose for ZypAdhera	Vedlikeholdsdose etter 2 måneders ZypAdhera-behandling
10 mg/dag	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker	150 mg/2 uker eller 300 mg/4 uker
15 mg/dag	300 mg/2 uker	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker
20 mg/dag	300 mg/2 uker	300 mg/2 uker